



N° 826.325

Classif. internat. : A 61 K

Mis en lecture le : - 5 - 9 - 1975

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;*

~~VOUWZ CASSATION D'ORDRE PUBLIÉ PAR LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES~~

*Vu le procès-verbal dressé le 5 mars 1975 à 15 h. 40*  
au Service de la Propriété industrielle ;

## ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: THE DOW CHEMICAL COMPANY,  
Midland, Michigan (Etats-Unis d'Amérique),

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Antiseptiques à base d'acétamidine destinés  
aux voies urinaires,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet,  
non encore accordée à ce jour, déposée aux Etats-Unis  
d'Amérique le 11 mars 1974, n° 449.813 au nom de Mr. P.J.  
Shea dont elle est l'ayant droit.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 5 septembre 1975

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur général,

R. RAUX

17,152-F  
B 65 258 MJM

## DESCRIPTION

jointe à une demande de

# BREVET BELGE

déposée par la société dite:

THE DOW CHEMICAL COMPANY

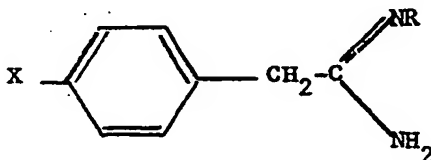
ayant pour objet: Antiseptiques à base d'acétamidine  
destinés aux voies urinaires

---

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Il est signalé à toutes fins utiles que l'invention a fait  
l'objet d'une demande de brevet aux Etats-Unis d'Amérique  
le 11 mars 1974 sous le n° 449.813 au nom de P.J. SHEA

La présente invention concerne une composition contenant un dérivé d'acétamidine ou un sel d'acétamidine convenant en pharmacie à titre d'ingrédient antiseptique ayant une activité sur les voies urinaires ; ce dérivé d'acétamidine correspond à la formule



(dans laquelle X représente un atome de chlore ou de brome et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle) en mélange avec un véhicule pharmaceutique. La composition de l'invention convient particulièrement pour combattre les microorganismes bactériens qui peuvent infecter les voies urinaires des mammifères. On peut l'utiliser en prophylaxie, pour protéger les organes des voies urinaires tels que la vessie, les reins ou l'urètre, ou bien on peut l'utiliser en thérapeutique pour traiter des infections existantes.

Les composés utilisés dans l'invention peuvent être préparés de la manière décrite par Wellcome Foundation, Ltd., Chemical Abstracts 65, 2181 (1966) et par Bell et al., J. Org. Chem. 29, 2876 (1964).

Il a été constaté que les 2-(4-Halophényl)-acétamidines, les acétamidoximes correspondantes répondant à la formule ci-dessus et leurs sels convenant en pharmacie possèdent des propriétés antiseptiques puissantes vis-à-vis des organes des voies urinaires. Il s'est avéré que l'administration d'un ou plusieurs dérivés d'amidines substitués à des mammifères confère des propriétés antimicrobiennes ou antiseptiques précieuses à l'urine, ce qui assure un effet antimicrobien dans les organes des voies urinaires qui sont normalement en contact avec l'urine. Les composés ont des effets pharmacologiques nuisibles faibles ou nuls quand on les utilise en des doses compatibles avec une activité antiseptique vis-à-vis des voies urinaires. Les dérivés d'amidines substituées sont des produits solides cristallins qui sont solubles dans les liquides aqueux et qui, en particulier, sont solubles dans l'urine des mammifères à un degré suffisant pour assurer la présence de concentrations antimicrobiennes excellentes du dérivé actif d'amidine dans l'urine. En général, les sels convenant en pharmacie ont une solubilité plus grande dans des liquides aqueux, et les amidines substituées sont de préférence utilisées sous forme de sels de ce genre.

L'expression "sel convenant en pharmacie" désigne des sels des amidines substituées dont les anions sont relativement non toxiques et inoffensifs vis-à-vis des mammifères à des doses compatibles avec une bonne

activité antisepsique vis-à-vis des voies urinaires, de sorte que des effets secondaires pouvant être attribués aux anions ne puissent pas amoindrir les effets avantageux des amidines substituées. Des sels convenant en pharmacie qui peuvent être utilisés dans le procédé et la composition selon la présente invention comprennent ceux qui sont dérivés d'acides minéraux comme les chlorhydrates, bromhydrates, phosphates, nitrates ou sulfates, ceux qui sont dérivés d'acides carboxyliques organiques comme les succinates, tartrates, citrates, malates, maléates, acétates, et ceux qui sont dérivés d'acides sulfoniques organiques tels que les méthanesulfonates ou les toluènesulfonates. Des sels particulièrement avantageux sont les chlorhydrates et les p-toluènesulfonates (tosylates). Le nouveau p-toluène sulfonate de 2-(4-bromophényl)acétamidine est le composé préféré de la présente invention.

En cours d'utilisation, une quantité ayant un effet antiseptique sur les voies urinaires d'une ou plusieurs amidines substituées est administrée intérieurement à un mammifère par une voie permettant d'introduire une quantité antiseptique du composé dans les voies urinaires du mammifère. L'administration peut être exécutée par voie parentérale, par exemple par injection intraveineuse, intrapéritonale ou intramusculaire, ou par introduction dans l'appareil gastro-intestinal par administration orale, consistant par exemple à introduire le composé dans les voies urinaires par l'intermédiaire du flux sanguin et des reins. Les amidines substituées peuvent également être introduites directement dans les voies urinaires à l'aide d'un cathéter bien que ce mode d'administration soit généralement moins désirable. Une quantité antiseptique du composé apparaît dans les voies urinaires en un laps de temps raisonnablement court après l'administration orale et on préfère donc l'administration orale à une administration par voie parentérale ou par cathétérisme.

Dans un procédé préféré, on administre la composition à un mammifère ayant souffert d'infection microbienne des voies urinaires.

La quantité de composé douée d'effet antiseptique sur les voies urinaires, c'est-à-dire la quantité de dérivé d'amidine substitué suffisante pour assurer la présence d'une quantité antiseptique ou antimicrobienne dans les voies urinaires, dépend de facteurs variés tels que la taille, le type et l'âge de l'animal à traiter, l'amidine particulière ou le sel particulier convenant en pharmacie qui sont choisis, le mode et la fréquence d'administration, le degré d'infection (dans le cas d'une infection) et l'organe à traiter, et le moment où le composé est administré à l'animal, par rapport au moment où il a reçu du liquide et de la nourriture, avant et après le traitement, à condition toutefois, que la quantité d'amidine

substituée active reçue par l'animal soit suffisante pour qu'il en existe une quantité antimicrobienne dans les voies urinaires. Dans des cas particuliers, la dose à administrer peut être déterminée par des méthodes statistiques classiques (range finding techniques) en observant l'activité antimicrobienne de l'urine obtenue après incorporation de doses différentes.

En général, on administre le composé à raison de 0,1 à 120 mg de dérivé d'amidine substituée par kg de poids vif d'animal. On peut utiliser des doses plus élevées quand le composé est administré directement, comme par exemple dans l'irrigation des voies urinaires. Quand on l'administre par injection intraveineuse, on obtient des bons résultats avec une quantité douée d'un effet antiseptique sur les voies urinaires comprise entre 1 et 25 mg ou plus du dérivé d'amidine par kilo de poids vif de l'animal. Une quantité de 3 à 120 mg du dérivé d'amidine par kilo, selon la forme posologique utilisée, donne de bons résultats quand le composé est administré oralement. Dans le cas de mammifères souffrant d'une infection des voies urinaires, l'administration d'une quantité du dérivé d'amidine substituée douée d'un effet antiseptique sur les voies urinaires est de préférence répétée à des intervalles prédéterminés pour assurer la présence d'une quantité antimicrobienne sensiblement continue du composé actif dans les voies urinaires jusqu'à ce que l'infection soit soulagée ou guérie. La concentration de composé actif dans les voies urinaires peut être contrôlée par des titrages périodiques d'échantillons d'urine, par exemple, et le degré de l'infection peut être déterminé par observation des symptômes, y compris l'observation de l'urine. Il est généralement désirable d'administrer les doses individuelles en utilisant la quantité antiseptique la plus faible qui soit capable d'assurer la continuité désirée, compte tenu d'un plan dosimétrique approprié. Dans un procédé avantageux à administrations répétées, les amidines substituées sont administrées oralement en une seule dose ou en doses fractionnées, à raison de 0,5 à 50 mg par kilo et par jour. L'administration quotidienne, sous forme d'une dose unique ou de doses fractionnées, est généralement poursuivie pendant 5 à 20 jours. Des formes posologiques convenant pour une administration par voie orale comme des comprimés, des capsules, des pastilles, des élixirs ou des sirops, sont préférés, et le dérivé d'amidine actif peut être incorporé dans des préparations classiques pour capsules ou comprimés à effet retard, auquel cas la dose par unité posologique est habituellement comprise entre 5 et 300 mg, de préférence entre 10 et 50 mg, par unité.

Les composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels X est un atome de brome et R un atome d'hydrogène. Un composé particulièrement préféré est un nouveau composé, à savoir le p-toluènesulfonate de

000000

2-(4-bromophényl) acétamidine. Ce composé possède un effet antiseptique sur les voies urinaires qui est très élevé en association avec une toxicité faible et des caractéristiques physiques convenant parfaitement pour la préparation de formes posologiques unitaires, comme des tablettes ou des capsules. En outre, ce composé montre des caractéristiques améliorées de préparation, de stabilité et de toxicité par comparaison avec le chlorhydrate correspondant. Le composé peut être préparé par une synthèse de Pinner classique consistant à faire réagir le 2-(4-bromophényl)acétonitrile avec un alcool en utilisant un catalyseur acide et à faire réagir l'alkyl imidate résultant avec du p-toluènesulfonate d'ammonium ou avec de l'ammoniac ou un sel d'ammonium différent, cette réaction étant suivie d'une hydrolyse, si nécessaire, et d'une réaction avec de l'acide p-toluène sulfonique pour obtenir le sel.

En vue de son utilisation, l'ingrédient actif est de préférence incorporé dans une composition comprenant un véhicule pharmaceutique de 5 à 90 % en poids du dérivé d'amidine substituée ou de l'un de ses sels convenant en pharmacie. L'expression "véhicule pharmaceutique" désigne des excipients pharmaceutiques connus utiles dans la préparation de composés doués d'activité pharmacologique pour une administration interne à des animaux, ces excipients étant en outre essentiellement dépourvus de toxicité et n'étant pas sensibilisants dans les conditions d'utilisation. Des excipients pharmaceutiques appropriés sont connus et décrits dans des textes tels que Remington's Pharmaceutical Sciences, 13e édition, Martin (ED), Mack Publishing Co., Easton, (E.U.A.) (1965). Les compositions peuvent être préparées par des techniques connues dans la préparation de comprimés, de capsules, de pastilles, de dragées, d'élixirs, de sirops, d'émulsions, de dispersions, de poudres mouillables et effervescentes et de compositions stériles pour injections, et elles peuvent contenir des excipients appropriés qui sont utiles dans la préparation du type particulier de composition désirée. Les compositions sont ensuite administrées aux mammifères et en particulier à ceux qui sont porteurs d'une infection des voies urinaires, en particulier d'une infection due à des microorganismes du type Escherichia, Pseudomonas ou Proteus, en une quantité suffisante pour que cet animal reçoive une quantité du dérivé d'amidine actif à effet antiseptique sur les voies urinaires. Les composés peuvent également être administrés conjointement avec d'autres ingrédients actifs ou d'autres agents à effet antiseptique sur les voies urinaires, par exemple pour obtenir une combinaison d'effets, une action synergique ou une activité anti-inflammatoire et antiseptique combinées. Une combinaison avec des agents ayant un spectre d'activité antimicrobienne assez différent peut



également donner un agent ayant un effet principalement prophylactique tandis que l'autre agent a un effet principalement thérapeutique, u bien elle peut réduire le risque de dével ppement de s uches bactériennes résistantes ou encore elle peut être désirable simplement en raison du spectre antibactérien élargi.

Des compositions particulièrement préférées sont celles qui se trouvent sous une forme posologique convenant pour une administration orale comme des comprimés et des capsules et qui contiennent 5 à 250 mg de dérivé d'amidine par unité posologique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans limiter la portée de celle-ci.

#### EXEMPLE 1

Pendant une nuit, on prive de nourriture des groupes séparés de souris, mais on les laisse boire de l'eau à volonté avant l'administration orale d'un dérivé d'amidine substituée d'essai. Les composés d'essai sont administrés oralement à raison de 50 mg du composé d'essai par kilo de poids vif d'animal dans un excipient aqueux. On recueille l'urine dans des récipients stériles, par intervalles pendant une période de 1 à 24 heures après l'administration du composé d'essai. On détermine l'activité antimicrobienne de l'urine recueillie vis-à-vis des microorganismes Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa et Proteus, à savoir Proteus vulgaris ou Proteus mirabilis. Des échantillons d'urine recueillis près de groupes distincts de souris auxquelles on a administré du chlorhydrate de 2-(4-chlorophényl)acétamidine, du chlorhydrate de 2-(4-bromophényl)acétamidine, du chlorhydrate de 2-(4-chlorophényl)acétamidoxime ou du chlorhydrate de 2-(4-bromophényl)acétamidoxime se révèlent actifs contre les trois organismes d'essai. Dans des opérations similaires, l'urine provenant de souris auxquelles on a administré 60 mg par kilo de chlorhydrate de 2-(4-chlorophénoxy)acétamidine, de chlorhydrate de 2-phénylacétamidoxime ou de chlorhydrate de 2-(2,4-dichlorophényl)acétamidoxime n'est pas efficace contre les organismes mentionnés, tandis que l'urine d'une souris à laquelle on a administré la 2-(4-nitrophényl)acétamidoxime est efficace contre Escherichia coli mais non pas contre les organismes d'essai Pseudomonas ou Proteus.

#### EXEMPLE 2

On répète le procédé de l'exemple 1 en utilisant le dérivé substitué d'amidine, à savoir le chlorhydrate de 2-(4-bromophényl)acétamidine et en utilisant la gentamicine et l'acide nalidixique qui sont des antiseptiques connus comme composés d'essai. On administre chaque composé d'essai en une seule dose de 56,2 mg/kg, par voie orale, et on recueille séparément

005305

des échantillons distincts d'urine que l'on analyse à des intervalles de 1 heure, 4 heures et 24 heures après l'administration. Les résultats obtenus avec les échantillons d'urine sont donnés dans le tableau suivant dans lequel les organismes Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa et Proteus vulgaris sont désignés par les abréviations "EC", "PA" et "PV", et dans lequel la notation "+" indique l'activité antiseptique vis-à-vis des voies urinaires et l'inhibition du développement microbien observées et dans lequel "0" indique l'absence d'activité antiseptique et l'absence d'inhibition du développement microbien.

Composé d'essai	Temps et Organisme								
	1 heure			4 heures			24 heures		
	EC	PV	PA	EC	PV	PA	EC	PV	PA
chlorhydrate de									
2-(4-bromophényl)-acétamidine	+	+	+	+	+	+	+	0	0
15 Acide Nalidixique	+	+	0	+	+	+	0	0	0
Gentamicine	+	+	0	0	+	0	0	0	0

#### EXEMPLE 3

On administre séparément à des groupes distincts de souris une composition aqueuse contenant du chlorhydrate de 2-(4-bromophényl)acétamidine.

- 20 On administre diverses doses posologiques du composé, per os, et on laisse les animaux au repos pendant 24 heures. Ensuite, on enregistre les mortalités et on détermine la dose létale à 50 % des souris. On constate que le composé d'essai possède une  $DL_{50}$  de 562 mg/kg. Des opérations similaires permettent de constater qu'avec le tosylate de 2-(4-bromophényl)acétamidine,
- 25 la dose  $DL_{50}$  par voie orale est de 2610 mg/kg.

Dans d'autres opérations, on administre le chlorhydrate de 2-(4-bromophényl)acétamidine à des souris, à raison de 60 mg/kg, dans une série de méthodes d'essais pharmacologiques normalisées. Au cours de telles opérations, on constate que le composé d'essai possède une certaine activité

30 anti-thrombose et qu'il ne montre d'activité analgésique, sédative, antidépressive, anorétique ou hypotensive notable. Dans des opérations similaires, on constate que le tosylate de 2-(4-bromophényl)acétamidine montre un mode d'activité similaire.

#### EXEMPLE 4

- 35 On prépare chirurgicalement plusieurs groupes de rats de la race Wistar et on leur communique une infection des voies urinaires par injection dans l'ouverture de la vésicule de 0,1 ml d'un bouillon de culture de Proteus mirabilis dans une infusion de coeur et de cerveau, par un procédé similaire à celui qui est décrit par Miraglia, Transact, N.Y. Acad. Sc. 32, 337 (1970).
- 40 On prépare chirurgicalement l'un des groupes de façon similaire mais on ne



l'infecte pas avec l'organisme d'essai, ce qui donne un groupe témoin, péré mais non infecté. Trois heures après la fin des opérations chirurgicales, on administre oralement aux animaux de trois groupes (groupes d'essai) 100 mg/kg d'acide nalidixique ou de chlorhydrate de 2-(4-bromophényl)acétamidine, à une dose de 50 ou 100 mg/kg. On n'administre pas de composé d'essai à un quatrième groupe qui constitue un groupe témoin infecté.

On pèse quotidiennement les animaux de chaque groupe et on administre quotidiennement les composés d'essai aux groupes d'essai, à la même dose, pendant 14 jours au total. A la fin de la période d'essai de 14 jours, on sacrifie les animaux. On effectue des prélèvements dans le bassinnet et on recueille des échantillons de l'urine dans la vessie et l'on soumet ces prélèvements et échantillons à un examen par des techniques de culture bactériologiques, puis on procède à des examens pathologiques.

Dans le groupe témoin comprenant des rats opérés mais non infectés, on constate que le gain de poids et l'aspect général des reins, des urètres et de la vésicule sont normaux. On constate que des cultures de prélèvements du bassinnet et d'échantillons d'urine recueillis dans la vessie sont bactériologiquement stériles. Dans le groupe témoin infecté et opéré, les cultures de prélèvements effectués dans le bassinnet et de l'urine de la vessie provenant de 80 % des rats survivants montrent une croissance importante de l'organisme Proteus qui est la cause de l'infection. Le gain de poids est diminué chez les animaux à partir desquels on a obtenu les cultures et des changements pathologiques importants sont notés chez tous les rats survivants de ce groupe.

Les rats infectés auxquels on a administré 100 mg d'acide nalidixique par kilo et par jour ont acquis normalement du poids, et des prélèvements effectués dans le bassinnet ainsi que des échantillons d'urine provenant de la vessie sont bactériologiquement stériles. On ne note pas de changements pathologiques importants pouvant être attribués à l'infection.

Les examens bactériologiques des cultures des prélèvements et de l'urine provenant des groupes auxquels on a administré le chlorhydrate de 2-(4-bromophényl)acétamidine ne contiennent pas l'organisme infectieux Proteus et sont bactériologiquement stériles, à l'exception d'une légère croissance d'E. coli notée dans l'urine et dans l'un des prélèvements de bassinnet de l'un des rats. On ne constate pas de changements pathologiques importants pouvant être attribués à l'infection chez aucun des rats, ce qui indique que le développement d'E. coli est due à une contamination pendant l'autopsie. On constate que le gain de poids est normal chez tous les rats, à l'exception d'un seul, recevant 50 mg d'amidine substituée par kilo et par jour et est normal chez tous les rats de ce groupe après le 10ème

jour de la période d'essai. Dans 1 groupe auquel n a administré 100 mg de chlorhydrate de 2-(4-br mophényl)acétamidine par kil , l'accroissement de poids est approximativement normal chez tous les rats, sauf ch z deux d'entre eux et, après le 6ème jour, on observe un gain de poids normal avec tous les animaux d'essai à l'exception d'un seul.

#### EXEMPLE 5

On répète les opérations de l'exemple 4 en utilisant 6 rats Holtzman par groupe et de la nitrofurantoinne au lieu d'acide nalidixique. Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau suivant :

	Infection	Signes patho- logiques	Gain de poids
	% (1)	% (2)	%
Témoins non infectés opérés	0,0	0,0	24,2
Témoins infectés	100,0	61,8	15,7
15 Nitrofurantoinne 100 mg/kg, PO	33,0	13,6	16,9 (20,7)*
Chlorhydrate de 2-(4-bromophényl) acétamidine			
20 50 mg/kg, PO	60,0	13,6	16,6
Chlorhydrate de 2-(4-bromophényl) acétamidine			
100 mg/kg, PO	20,0	12,7	19,2

x A l'exclusion d'un seul montrant une perte de poids importante non expliquée.

(1) % de rats survivants parmi les rats infectés par Proteus à n'importe quel degré.

(2) Signes pathologiques totaux, exprimés en %, observés pendant une observation totale possible x 100. Les signes pathologiques comprennent les lésions du foie, le grossissement du foie, un changement de couleur du foie, des taches ou un foie tacheté, des débris ou calculs dans la vésie, une hématurie ou une urine trouble et un uretère dilaté ou hypertrophié.

#### EXEMPLE 6

Dans une opération similaire, on détermine une infection des voies urinaires par Proteus mirabilis chez des rats, en utilisant une technique chirurgicale similaire. Dans des groupes distincts, on administre le composé d'essai, à savoir le p-toluènesulfonate de 2-(4-bromophényl)acétamidine ou bien le composé de référence, à savoir l'acide nalidixique, par voie orale, en trois doses, 4 heures, 28 heures et 52 heures après la fin

de la technique chirurgicale servant à établir l'infection. On laisse des groupes distincts de rats non traités pour constituer des témoins. Après 72 heures, on tue les animaux avec de l'anhydride carbonique. On enlève le rein gauche, on l'homogénéise dans 9 ml d'une solution saline stérile et on dilue le bouillon résultant à 5 fois dans une infusion de cerveau et de cœur. On effectue les comptages bactériens dans les dilutions après 24 heures d'incubation à 37°C. On donne ci-dessous la dose orale en mg/kg et en millimoles (mmoles) par kilo, le nombre d'animaux dans chaque groupe et le logarithme de base 10 ( $\log_{10}$ ) du compte bactérien (nombre d'organismes par rein).

	Dose		Nombre d'animaux	Compte moyen de bactéries ( $\log_{10}$ )
	mg/kg	mmoles		
Témoin	0	0	38	7,46
2-(4-bromophényl)- acétamidine p- toluènesulfonate	100	0,26	38	2,68
	50	0,13	30	4,23
	25	0,065	30	6,01
	12,5	0,033	10	7,49
acide nalidixique	100	0,43	18	2,56
	50	0,22	15	3,20

Les résultats qui précèdent montrent que le composé amidinique d'essai réduit efficacement le compte de bactéries avec un effet comparable à celui d'une dose égale d'acide nalidixique, sur une base pondérale, et qu'il semble plus efficace, sur une base molaire, que l'acide nalidixique au cours de ces opérations.

#### EXEMPLE 7

On mélange et on refroidit à une température de 5 à 10°C une quantité de 980 g (5 moles) de 2-(4-bromophényl)acétonitrile, 255 g (5,5 moles) d'éthanol absolu et 2500 ml de chloroforme, tout en faisant barboter 210 g d'acide chlorhydrique gazeux dans le mélange, pendant 3 heures. On laisse le mélange s'échauffer jusqu'à la température ambiante (environ 25°C) et on l'agite pendant environ 48 heures. On extrait le mélange réactionnel avec 1250 ml d'une solution aqueuse à 20% de chlorure de sodium et un volume égal de glace, puis on lave la couche organique avec 3 litres d'eau, on la sèche et on la concentre sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 1 litre.

On divise le produit concentré en portions égales et on dilue chaque portion à environ 1 litre avec du méthanol, puis on y ajoute 0,5 mole

de p-toluène sulfonate d'ammonium. Le p-toluène sulfonate de 2-(4-bromophényl)acétamidine résultant commence à précipiter en 30 à 60 secondes environ après la fin de l'addition ; on le recueille par filtration et on le triture avec du méthanol. On sèche le produit et on constate qu'il fond à 250-253°C. On obtient 1230 g du produit en question et on recueille 174 g supplémentaires dans le filtrat après évaporation.

On purifie encore le produit par lavage à l'eau, puis par de l'acétone au reflux et on constate qu'il fond à 254,5°C - 255°C.

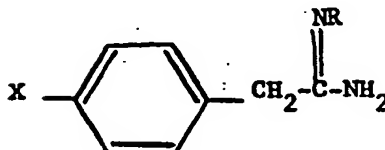
#### EXEMPLE 8

- 10 On mélange intimement 25 parties en poids de p-toluène sulfonate, 2-(4-bromophényl)acétamidine, 125 parties en poids d'amidon de maïs (pharmacopée américaine) et 0,75 partie en poids de stéarate de magnésium. On introduit le mélange dans des capsules en gélatine dure n° 3, à raison de 150,75 mg par capsule. Les capsules résultantes, contenant 25
- 15 mg de dérivé d'amidine par unité, conviennent pour une administration orale aux animaux dans le traitement des infections des voies urinaires.

026325

REVENDICATIONS

1. Composition qui contient un dérivé d'amidine de formule



(dans laquelle X représente un atome de chlore ou de brome et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle) ou bien un sel convenant en pharmacie d'un tel dérivé, en mélange avec un excipient pharmaceutique.

10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient 5 à 90% en poids du dérivé d'amidine.

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle est sous une forme d'unités posologiques convenant pour une administration orale dont chacune contient 5 à 300 mg du dérivé d'amidine.

15 4. Composition selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée par le fait que le dérivé d'amidine est le p-toluène sulfonate de 2-(4-bromophényl)acétamidine.

5. Composé nouveau constitué par le p-toluène sulfonate de 2-(4-bromophényl)acétamidine.

BRUXELLES, le - 5 MAR 1975

P. Pon

*He das Chemical  
Company*

P. Pon BUREAU VANDER HAEGHEN

*Tung*

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**